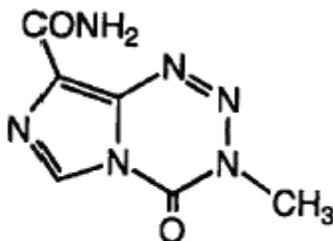


## Material exclusivo para cuerpo Médico

**Continuar**

## 1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Temozolomida (SCH 52365), el ingrediente activo de TEMODAL® es un derivado imidazotetrazina. Su nombre químico es 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo [5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida. El peso molecular es 194.15, la fórmula molecular es  $C_6H_6N_6O_2$  y la fórmula estructural es:



Temozolomide

La molécula de temozolomida es estable a pH ácido, (<5) y por lo tanto puede ser administrada por vía oral. Temozolomida es fácilmente hidrolizada al activo 5-(3-metiltriazin-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC) a valores de pH neutro, teniendo lugar la hidrólisis incluso más rápido a pH alcalino.

Cada cápsula de **TEMODAL®** contiene 20 mg, 100 mg, 140 mg ó 250 mg de temozolomida, una cápsula de cuerpo duro, blanco opaco, con una tapa de color y está impresa con tinta negra. Lactosa anhidra, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, ácido tartárico y ácido esteárico. El resto de los excipientes se enumeran a continuación.

TEMODAL 20 mg: cuerpo blanco opaco con cubierta amarilla. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, lauril sulfato de sodio y óxido de hierro amarillo y está impresa con tinta farmacéutica negra, que contiene goma laca, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, y óxido de hierro negro.

TEMODAL 100 mg: cuerpo blanco opaco con cubierta rosa opaca. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, lauril sulfato de sodio y óxido de hierro rojo y está impresa con tinta farmacéutica negra, que contiene goma laca, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, y óxido de hierro negro.

TEMODAL 140 mg: cuerpo blanco opaco con cubierta azul. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, lauril sulfato de sodio y FD&C Blue # 2 y está impresa con tinta farmacéutica negra, que contiene goma laca, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

TEMODAL 250 mg: cuerpo y cubierta de color blanco opaco. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio y lauril sulfato de sodio y está impresa con tinta farmacéutica negra, que contiene goma laca, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

## **INFORMACIÓN PRECLÍNICA**

Temozolomida sufre rápidamente conversión no enzimática a pH fisiológico al compuesto activo, MTIC. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación en la posición O6 de la guanina con alquilación adicional que se produce en la posición N7. Se cree que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante de la aducción del metilo.

Los estudios de toxicidad de dosis única de temozolomida fueron conducidos en ratones, ratas y perros. Las dosis LD50 estimadas para la vía oral fueron moderadamente más altas en las ratas (aproximadamente 1900 mg/m<sup>2</sup>) que en los ratones (aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>). La dosis letal mínima en perros fue 600 mg/m<sup>2</sup>. En los estudios de dosis única, los signos clínicos de toxicidad y muerte se presentaron generalmente con retraso, reflejando una toxicidad retardada a los tejidos que normalmente proliferan más rápidamente resultando en deterioro general de la función de los órganos; la toxicidad es consistente con lo que se espera de un agente alquilante.

Estudios de toxicidad de uno (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento) y de tres y seis ciclos se llevaron a cabo en ratas y perros. Las concentraciones plasmáticas de temozolomida estuvieron relacionadas con la dosis e independientes del género, sin evidencia de acumulación. Los estudios de tres y seis ciclos revelaron toxicidad similar a la observada en los estudios de ciclo único, con la excepción de cambios neoplásicos en ratas en los estudios de tres y seis ciclos. Todos los hallazgos eran típicos de lo que se espera de un agente alquilante. En consecuencia, los estudios de toxicidad se limitaron a 6 ciclos. Temozolomida se absorbe rápidamente tras la administración oral a ratas y perros y la radioactividad derivada del fármaco es eliminada rápidamente en la orina. La exposición sistémica a la dosis terapéutica en seres humanos es similar a la de la rata y el perro. Temozolomida demostró en experimentos con animales que cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. La temozolomida penetró rápidamente en el cerebro de ratas después de la administración oral, alcanzando el T<sub>máx</sub> en 1 hora. El grado de penetración de la temozolomida en el cerebro de la rata osciló entre 35 y 39% basado en la proporción ABC cerebro a plasma. Se encontraron resultados similares para la penetración de la temozolomida en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de perros. Las concentraciones cerebrales y plasmáticas de temozolomida disminuyeron en paralelo.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de la temozolomida. Sin embargo, los resultados del estudio de seis ciclos en ratas se pueden utilizar para evaluar el potencial carcinogénico de la temozolomida. Las neoplasias observadas en el estudio de seis ciclos en rata incluyeron carcinoma de mama, queratoacantoma cutáneo, adenoma de células basales y una variedad de neoplasias mesenquimales. No se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas en los estudios en perros.

Teniendo en cuenta que la temozolomida se convierte fácilmente en MTIC, su potencial tumorigénico no es inesperado. Esto es consistente con lo que se ha observado con otros agentes alquilantes, incluyendo los que producen MTIC. El potencial oncogénico general de temozolomida en ratas parece ser específico de la especie y no significativamente diferente de otros fármacos anticancerígenos alquilantes comercializados.

Resultados de las pruebas de Ames/Salmonella y HPBL mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad. Temozolomida causó aumentos relacionados con la dosis en la frecuencia de mutación en 4 de 5 cepas de *Salmonella typhimurium*, con y sin activación metabólica. La frecuencia de mutación a la mayor concentración de exposición varió desde 2,3 hasta 14,6 veces por encima de los controles. Temozolomida también produjo aberraciones cromosómicas en un ensayo en linfocitos periféricos humanos con o sin activación metabólica utilizando enzimas de hígado de rata.

Se realizaron pruebas de toxicidad reproductiva en dos estudios de hallazgos de rangos de dosis en ratas y conejos seguidos por un estudio de toxicidad embrio-fetal en ratas. No se observó toxicidad materna significativa y las tasas de embarazo no fueron afectadas en estas especies. La dosificación no influenció las tasas de implantación o duración de la gestación. Los hallazgos

de estos estudios indican que temozolomida, como otros agentes alquilantes, tiene el potencial para producir embrio letalidad y malformaciones en ratas y conejos.

Se encontró que Temozolomida era más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, como el régimen de dosis terapéutica (200 mg/m<sup>2</sup>), que ha sido bien tolerado en los seres humanos, se aproxima a la dosis letal mínima después de múltiples dosis en ambos, ratas y perros. Las ratas parecen ser muy sensibles a los efectos tumorigénicos de temozolomida. Diferencias entre especies en la capacidad para reparar el daño del ADN proporciona razón plausible de las diferencias en la toxicidad observadas entre perros y seres humanos en relación con las ratas expuestas esencialmente a los mismos regímenes de dosificación.

En general, el perfil de toxicidad de temozolomida es consistente con su mecanismo de acción y no parece ser mayor que el de otros agentes alquilantes utilizados en el tratamiento del cáncer. Los objetivos principales de toxicidad son órganos que tienen células que proliferan relativamente rápido e incluyen la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos y el tracto gastrointestinal.

## **2. FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y FARMARCOCINÉTICA**

### ***ABSORCIÓN***

Después de la administración oral a pacientes adultos, TEMODAL® se absorbe rápida y completamente con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la dosis, (tiempos promedio entre 0,5 y 1,5 horas). En un ensayo con temozolomida radiomarcada con C14, la excreción fecal promedio de 14C durante los 7 días después de la dosis fue de 0,8% que indica una absorción completa.

## ***DISTRIBUCIÓN***

Las concentraciones plasmáticas de temozolomida aumentan de forma relacionada con la dosis. El volumen de distribución aparente promedio en pacientes adultos y pediátricos después de una sola dosis de TEMODAL® osciló entre 0,35 a 0,63 L/Kg y 0,35 a 0,41 L/Kg, respectivamente. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis, tienen muy bajos coeficientes de variación, son predecibles y reproducibles. Temozolomida se elimina rápidamente y no se acumula en el plasma después de dosis múltiples diarias. Los pacientes pediátricos presentaron un ABC mayor para una dosis comparable (por área de superficie corporal en m<sup>2</sup>) que los pacientes adultos.

TEMODAL® demuestra baja unión a proteínas (12% a 16%), y por lo tanto no se espera que interactúe con agentes altamente unidos a proteínas.

## ***METABOLISMO Y ELIMINACIÓN***

Las principales vías de eliminación de TEMODAL® del plasma fueron hidrólisis no enzimática a MTIC y la excreción renal del fármaco original. Después de la administración oral, aproximadamente el 5% de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto del 14C recuperado se excreta en forma de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), el ácido carboxílico de temozolomida (TMA, por sus siglas en inglés) o metabolitos polares no identificados.

TMA (ácido carboxílico de temozolomida) fue el único metabolito de importancia y la excreción urinaria de TMA representó menos del 3% de la dosis de TEMODAL®. El metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450) tal como se evaluó mediante la medición de los niveles de TMA no contribuyó significativamente a la depuración plasmática de TEMODAL®, por

lo tanto, la depuración de TEMODAL® no debería verse afectada en un grado clínicamente significativo por la interacción de medicamentos, ni debería la administración de TEMODAL® alterar el metabolismo de otros fármacos.

Análisis de datos farmacocinéticos de TEMODAL® basados en población revelaron que la depuración plasmática de TEMODAL® fue independiente de la edad, función renal, función hepática, uso de tabaco o el uso de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas del receptor H2, o fenobarbital. La depuración de TEMODAL® estuvo relacionada significativamente al tamaño corporal y más estrechamente relacionada al área de superficie corporal. Las mujeres tuvieron una depuración más baja estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa que los pacientes hombres.

### **3. INDICACIONES Y USO:**

TEMODAL® está indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Glioblastoma Multiforme recién diagnosticado concomitantemente con radioterapia, y luego como tratamiento adyuvante.
- Gliomas malignos, tales como Glioblastoma Multiforme o Astrocitoma Anaplásico, que presenten recurrencia o progresión después de la terapia estándar.
- Melanoma maligno metastásico avanzado, como primera línea de tratamiento.

### **4. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD**

#### **4.1. CONTRAINDICACIONES**

TEMODAL® está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes. TEMODAL® también está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacción de

hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC), dado que ambos medicamentos son metabolizados a MTIC. TEMODAL® está contraindicado en mujeres que están embarazadas o lactando (ver **4.2 Uso durante el embarazo y lactancia**). El uso de TEMODAL® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

#### **4.2. ADVERTENCIAS/ PRECAUCIONES:**

Manejo por especialista. Chequeo hematológico periódico.

##### Advertencias /Precauciones:

##### Neumonía por *Pneumocystis carinii*:

Se observó que los pacientes que recibieron TEMODAL® concomitantemente con radioterapia en un ensayo piloto en el esquema prolongado de 42 días, mostraron estar en un riesgo particular para desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés). Por ende, se requiere profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* para todos los pacientes que reciban TEMODAL® concomitantemente con radioterapia durante el régimen de 42 días (con un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado  $\leq 1$ . Puede haber una mayor ocurrencia de PCP cuando se administra temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. Sin embargo, todos los pacientes que estén recibiendo temozolomida particularmente los pacientes que reciben esteroides deberían ser monitoreados de cerca para el desarrollo de PCP independientemente del régimen.

**Terapia antiemética:** La náusea y vómito se asocian muy comúnmente con TEMODAL® y se proporciona la siguiente guía:

Pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:

- Se recomienda profilaxis antiemética previa a la dosis inicial de Temozolomida concomitante,
- Se recomienda ampliamente la profilaxis antiemética durante la fase de adyuvancia.

Pacientes con gliomas recurrentes o progresivos: Los pacientes que hayan experimentado vómito grave (Grado 3 ó 4) en los ciclos previos pueden requerir terapia antiemética.

**Parámetros de laboratorio para modificación de la dosis en glioma maligno recurrente o progresivo o en melanoma maligno:** Los pacientes tratados con TEMODAL® pueden sufrir mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica, que en algunos casos ha dado lugar a un desenlace fatal. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados con la anemia aplásica, incluyendo carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprim, complica la evaluación. Antes de la administración de TEMODAL®, se debe cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés)  $1,5 \times 10^9/L$  y plaquetas  $100 \times 10^9/L$ . Debe realizarse un recuento hemático completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas siguientes a ese día, y semanalmente hasta que el ANC se encuentre sobre  $1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas exceda los  $100 \times 10^9/L$ . Sí el ANC cae a  $<1,0 \times 10^9/L$ , o el número de plaquetas es  $<50 \times 10^9/L$  durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debería reducirse a  $50 \text{ mg/ m}^2$ . La dosis más baja recomendada es de  $100 \text{ mg/ m}^2$  (Ver sección **5 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN** para información completa sobre dosificación para glioma maligno recurrente o progresivo, melanoma maligno y glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado).

**Efecto de la función renal:** La función renal determinada por la depuración estimada de creatinina no afectó la depuración de TEMODAL®.

**Efecto de la función hepática:** No se observó una tendencia cuando la depuración de TEMODAL® fue trazada contra los parámetros individuales de la función hepática. Esto incluyó albumina sérica y proteínas totales, así como también índices de enfermedad hepatocelular tales como fosfatasa alcalina, SGOT, SGPT y bilirrubina. La farmacocinética de temozolomida en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada (Child Pugh Clase I-II) fue similar a la observada en pacientes sin enfermedad hepática. La farmacocinética no está bien definida en pacientes con función hepática afectada gravemente. Con base en la farmacocinética de temozolomida, no se requieren reducciones en la dosis en pacientes con falla hepática leve a moderada.

Se ha reportado daño hepático, incluyendo falla hepática fatal, en pacientes tratados con temozolomida. Las pruebas de función hepática basales deben ser realizadas antes del inicio del tratamiento. Si los resultados son anormales, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar temozolomida incluyendo el potencial de insuficiencia hepática fatal. Para los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática se deben repetir a mitad del tratamiento durante este ciclo. Para todos los pacientes, deben revisarse las pruebas de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, los médicos deben evaluar el balance beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Adicionalmente, se ha reportado hepatitis debido a reactivación del virus de hepatitis B (VHB), en algunos casos resultando en muerte. Los pacientes deben ser evaluados para determinar infección por VHB antes del inicio del tratamiento. Los pacientes con evidencia de infección VHB previa, deben ser monitoreados para signos clínicos y de laboratorio de hepatitis o reactivación

---

de VHB durante y por varios meses después del tratamiento con TEMODAL®. La terapia debe discontinuarse en pacientes con evidencia de infección activa de hepatitis B.

Se han documentado casos de HSE (Encefalitis por Herpes Simple) incluso casos fatales en pacientes que recibieron temozolomida, principalmente en combinación con radioterapia y/o terapia concomitante con esteroides. Todos los pacientes, particularmente aquellos con infección previa por herpes simple, deben ser monitoreados para detectar tempranamente signos y síntomas de HSE.

**Uso Pediátrico:** No existe experiencia clínica con el uso de TEMODAL® en niños menores de 3 años de edad.

**Uso en pacientes adultos mayores:** En estudios clínicos, pacientes ancianos (>70 años de edad), parecen tener un incremento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia, en comparación con los pacientes más jóvenes.

**Uso durante el embarazo y lactancia:** En estudios preclínicos en ratas y en conejas, se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal, cuando se administraron dosis de 150 mg/m<sup>2</sup>. No hay estudios en mujeres embarazadas. TEMODAL® puede ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Las mujeres potencialmente fértiles deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras están recibiendo la terapia de TEMODAL®. Si debe considerarse el uso de este medicamento durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras está tomando TEMODAL®, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. No se sabe si TEMODAL® es excretado en la leche materna, por lo tanto, debe tomarse una decisión acerca de la discontinuación de la lactancia o de la discontinuación de TEMODAL®.

Los efectos sobre los testículos en ambos, ratas y perros sugieren una fuerte posibilidad de efectos reproductivos adicionales, incluyendo infertilidad y posibles efectos tardíos en la descendencia resultando en daño genético a células germinales (puede ser posible una mutación en las células germinales que podría ser transmitida a la progenie). Considerando que estudios de ciclos múltiples indicaron toxicidad testicular, debe utilizarse anticoncepción efectiva en pacientes mujeres y hombres que estén recibiendo TEMODAL®.

Considerando que temozolomida es rápidamente convertida a MTIC, su potencial tumorigénico no es inesperado. Esto es consistente con lo observado en otros agentes alquilantes incluyendo aquellos que producen MTIC. El potencial oncogénico total de temozolomida en ratas parece ser especie-específico y no es significativamente diferente de otros medicamentos citotóxicos. Las cápsulas de TEMODAL® no deben ser abiertas o masticadas, sino ser deglutidas completas con un vaso de agua. Si la cápsula se daña evite el contacto del polvo con la piel o membranas mucosas. En caso de contacto con el polvo las manos deben lavarse.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

#### **4.3. REACCIONES Y EVENTOS ADVERSOS**

##### ***Experiencia de estudios clínicos en pacientes tratados con TEMODAL® cápsulas***

##### **Pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:**

La **Tabla 1** presenta los eventos adversos (causalidad no determinada durante los estudios clínicos) ocurridos durante el tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado durante las fases de concomitancia y coadyuvancia del tratamiento.

**Tabla 1. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos ocurridos durante el tratamiento concomitante y adyuvante.** Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $>1/100, <1/10$ ); Poco común ( $>1/1000, <1/100$ ) CIOMS III

Sistema Corporal	TMZ+Radioterapia concomitante n=288*	Terapia adyuvante con TMZ n=224
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Comunes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de la herida	Candidiasis oral, infección
Poco Comunes:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas tipo influenza
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
Comunes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
Poco comunes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
<b>Trastornos endocrinos</b>		
Poco comunes:	Cushingoide	Cushingoide
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Muy comunes:	Anorexia	Anorexia
Comunes:	Hiper glucemia, disminución de peso	Disminución de peso
Poco comunes:	Hipocalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiper glucemia, aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Comunes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco comunes:	Agitación, apatía, trastorno de la conducta, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy comunes:	Cefalea	Cefalea, convulsiones

Comunes:	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, deterioro de la memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la capacidad de concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, deterioro de la memoria, trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblor
Poco comunes	Ataxia, daño cognitivo, disfasia, trastorno extrapiramidal, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, estatus epiléptico.	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensitivos.
<b>Trastornos oculares</b>		
Comunes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual
Poco comunes:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual	Dolor ocular, ojo seco, disminución de la agudeza visual
<b>Trastornos del oído y laberinto</b>		
Comunes:	Daño auditivo	Daño auditivo, tinnitus
Poco comunes:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
<b>Trastornos cardiacos</b>		
Poco comunes:	Palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>		

Comunes:	Edema, edema de miembros inferiores, hemorragia	Edema de miembros inferiores, hemorragia, trombosis venosa profunda
Poco comunes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Comunes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco comunes:	Neumonía, infección respiratoria alta, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria alta, bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy comunes:	Estreñimiento, náusea y vómito	Estreñimiento, náusea y vómito
Comunes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatitis
Poco comunes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy comunes:	Alopecia, erupción	Alopecia, erupción
Comunes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito
Poco comunes:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación de la piel	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Comunes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
Poco comunes:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía	Dolor de espalda, miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		

Comunes:	Aumento de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Poco comunes:		Disuria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</b>		
Poco comunes:	Impotencia	Amenorrea, dolor en mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración</b>		
Muy comunes:	Fatiga	Fatiga
Comunes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema facial, alteración del gusto	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, alteración del gusto
Poco comunes:	Enrojecimiento, bochornos, empeoramiento de la astenia, rigores, decoloración de la lengua, parosmia, sed	Astenia, estado agravado, dolor, rigores, alteraciones dentales, edema facial, alteración del gusto
<b>Investigación</b>		
Comunes:	Elevación de la SGPT	Elevación de la SGPT
Poco comunes:	Elevación de gama glutamiltransferasa, enzimas hepáticas y SGOT	

\*Un paciente aleatorizado al brazo de radioterapia sola, recibió TEMODAL®+RT

Resultados de Exámenes de Laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), los cuales son toxicidades limitantes de dosis conocidas para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®. Al combinar las anomalías en resultados de paraclínicos y eventos adversos en las fases de tratamiento concomitante y adyuvante, se observaron anomalías Grado 3 ó Grado 4 en neutrófilos, incluyendo eventos neutropénicos, en 8% de los pacientes. Se observaron anomalías en plaquetas Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos, en 14% de pacientes que recibieron TEMODAL®.

**Pacientes adultos con glioma recurrente o progresivo, o melanoma maligno:**

En estudios clínicos, los efectos indeseables que ocurrieron con mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos fueron usualmente CTC Grado 1 ó 2 (de severidad leve a moderada) y fueron autolimitados o fácilmente controlados con terapia antiemética estándar. La incidencia de náusea y vómito graves fue del 4%. Mielosupresión grave, predominantemente trombocitopenia fue la reacción adversa limitante de la dosis y ocurrió en el 9% de todos los pacientes. Se reportaron anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue usualmente predecible y ocurrió más a menudo en los primeros ciclos, ocurriendo tardíamente en el ciclo el nadir de plaquetas y neutrófilos (usualmente durante los días 21 y 28) y la recuperación fue rápida (usualmente dentro de 1 a 2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Otros eventos adversos reportados frecuentemente incluyeron fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefalea (14%). Se reportaron también anorexia (11%), diarrea (8%), erupción, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada una). Efectos colaterales menos comunes (2% a 5%) y en orden descendente de frecuencia fueron, dolor abdominal, dolor, mareo, pérdida de peso, malestar general, dispepsia, alopecia, rigores, prurito, disnea, alteración del gusto, parestesia y petequias.

***Farmacocinética en población para temozolomida oral***

En un análisis de farmacocinética de la población de experiencia en estudios clínicos hubo 101 mujeres y 169 hombres para quienes el recuento nadir de neutrófilos estuvo disponible y 110 mujeres y 174 hombres para quienes el recuento nadir de plaquetas estuvo disponible. Hubo tasas más altas de

neutropenia Grado 4 (ANC < 500 células/ $\mu$ L), 12% versus 5%, y trombocitopenia (<20.000 células/ $\mu$ L), 9% versus 3% en mujeres versus hombres en el primer ciclo de terapia. En una serie de 400 sujetos con glioma recurrente, la neutropenia Grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 4% de los hombres y la trombocitopenia Grado 4 ocurrió en el 8% de las mujeres versus el 3% de los hombres en el primer ciclo de terapia. En un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, ocurrió neutropenia Grado 4 en el 3% de las mujeres versus el 0% de los hombres y trombocitopenia Grado 4 en el 1% de las mujeres versus el 0% de los hombres en el primer ciclo de terapia.

### ***Experiencia Post-comercialización con TEMODAL®***

Durante la comercialización de TEMODAL®, se han reportado en muy raras ocasiones casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Se han reportado casos de hepatotoxicidad que incluyen elevaciones de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. Se ha reportado muy rara vez daño hepático incluyendo falla hepática fatal, (ver **4.2. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

También se han reportado en raras ocasiones infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por sus siglas en inglés); y ambos, casos de aparición y de reactivación de infecciones por citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés). Se han reportado también, casos de reactivación de infecciones de hepatitis B, incluyendo algunos casos con desenlace fatal (ver **4.2. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Se han reportado casos de encefalitis por herpes simple, incluyendo casos con desenlace fatal. Se han reportado muy rara vez casos de neumonitis intersticial/neumonitis y fibrosis pulmonar. En muy raras ocasiones se han observado casos de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo leucemia mieloide. Se ha reportado pancitopenia prolongada que

puede resultar en anemia aplásica, y en algunos casos ha dado lugar a un desenlace fatal. También se ha reportado diabetes insípida.

#### **4.4. ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS**

No Aplicable

#### **4.5. SOBREDOSIS**

Se han evaluado clínicamente en pacientes, dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dosis total por ciclo). La toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y se reportó con cualquier dosis, pero se espera que sea más grave con las dosis más altas. Un paciente tomó una sobredosis de 10.000 mg (dosis total en un único ciclo de 5 días) y los eventos adversos reportados fueron pancitopenia, pirexia, falla multiorgánica y muerte. Existen reportes de pacientes que han tomado tratamientos mayores a 5 días (hasta 64 días) con la aparición de eventos adversos que incluyen supresión de la médula ósea, la cual en algunos casos fue grave y prolongada, e infecciones y llevaron a la muerte. En el evento de una sobredosis, se requiere evaluación hematológica. Se deben proveer medidas de soporte según sea necesario.

#### **4.6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON TEMODAL® ORAL (ver también PRECAUCIONES)**

En un estudio aleatorizado, abierto, de dos vías, cruzado, pacientes con cáncer recibieron TEMODAL® 150 mg/m<sup>2</sup>/día con y sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observaron cambios en la farmacocinética de TEMODAL® o MTIC debido a la ranitidina o un incremento en el pH gástrico. La administración de TEMODAL® con alimentos resultó en una disminución estadísticamente significativa del 33% en C<sub>max</sub>, un retraso de T<sub>max</sub> y una disminución pequeña pero estadísticamente significativa del 9% en el ABC (0 a 24). Dado que la actividad de TEMODAL® está relacionada con el ABC, más que con las concentraciones pico de TEMODAL®, el efecto de los alimentos

no parece ser de importancia clínica. La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, o fenobarbital no alteraron la depuración de TEMODAL®. La coadministración con ácido valproico se asoció con una disminución pequeña pero estadísticamente significativa de la depuración de TEMODAL®.

El uso de TEMODAL® en combinación con otros agentes mielosupresores quimioterapéuticos puede incrementar la probabilidad de mielosupresión.

#### **4.7. INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO**

No hay datos disponibles

#### **4.8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE DE SEGURIDAD**

No hay datos disponibles

### **5. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

La dosificación adulta y pediátrica se basa en los resultados de los Estudios Fase I C93-169, I93-114, C94-022 y I93-125 y el estudio Fase III P00458.

#### **Pacientes adultos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:**

##### ***Fase Concomitante***

TEMODAL® se administra en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 42 días concomitantemente con radioterapia (60 Gy administrados en 30 fracciones), seguido de TEMODAL® adyuvante durante 6 ciclos. No se recomiendan reducciones de dosis; sin embargo, pueden ocurrir interrupciones de dosis según la tolerancia del paciente. La dosis de TEMODAL® puede ser continuada durante el período de concomitancia de 42 días hasta 49 días si se cumplen los siguientes criterios: recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , número de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (*Common Toxicity Criteria*; CTC)  $\leq$  Grado 1 (exceptuando alopecia, náusea y vómito). Durante el tratamiento se debe

obtener semanalmente un recuento hemático completo. La administración de TEMODAL® debe interrumpirse o suspenderse en la fase de concomitancia de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Criterios de Interrupción o Suspensión de la Administración de TEMODAL® durante la fase de Concomitancia con Radioterapia**

Toxicidad	Interrupción de TMZ <sup>a</sup>	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Recuento de plaquetas	$\geq 10$ y $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
Toxicidad no hematológica (CTC) (exceptuando alopecia, náusea y vómito).	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

<sup>a</sup>: El tratamiento concomitante con TMZ puede ser continuado cuando se cumplan todos los criterios enunciados a continuación: recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC)  $\leq$  Grado 1 (exceptuando alopecia, náusea y vómito).

TMZ = TEMODAL®; CTC= Common Toxicity Criteria

### ***Fase adyuvante***

Cuatro semanas después de completar la fase de TEMODAL® + Radioterapia, se administra TEMODAL® durante 6 ciclos adicionales de tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (adyuvante) es de  $150 \text{ mg/m}^2$  una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al inicio del Ciclo 2, se debe escalar la dosis a  $200 \text{ mg/m}^2$  si la toxicidad no hematológica CTC durante el Ciclo 1 es de Grado  $\leq 2$  (excepto por alopecia, náusea y vómito), recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Si la dosis no fue escalada en el Ciclo 2, no debe realizarse en ciclos subsecuentes. La dosis permanecerá en  $200 \text{ mg/m}^2$  por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsecuente excepto si se presenta toxicidad. Deben realizarse reducciones de la dosis durante la fase

de adyuvancia de acuerdo a las **Tablas 3 y 4**. Durante el tratamiento debe realizarse un recuento hemático completo en el día 22 (21 días después de la primera dosis de TEMODAL®). La dosis de TEMODAL® debe reducirse o suspenderse de acuerdo a la **Tabla 4**.

**Tabla 3. Niveles de Dosis de TEMODAL® para Tratamiento Adyuvante**

Nivel de Dosis	Dosis mg/m <sup>2</sup> /día	Comentarios
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2 a 6 en ausencia de toxicidad

**Tabla 4. Reducción o Suspensión de la Dosis de TEMODAL® Durante el Tratamiento Adyuvante**

Toxicidad	Reducir TMZ en 1 nivel de dosis <sup>a</sup>	Suspender TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L	Ver nota b
Recuento de Plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Ver nota b
Toxicidad no hematológica CTC (excepto para alopecia, náusea, vómito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: Niveles de dosis de TMZ listados en la **Tabla 3**

<sup>b</sup>: TMZ debe ser suspendido si se requiere una reducción de dosis a < 100 mg/m<sup>2</sup> o si recurre el mismo Grado 3 de toxicidad no hematológica (excepto por alopecia, náusea, vómito) después de la reducción de dosis.

TMZ = TEMODAL®; CTC= Common Toxicity Criteria

**Adultos con glioma recurrente o progresivo o melanoma maligno:**

En pacientes que no hayan sido tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL® debe administrarse a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, por ciclo de 28 días. En pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, e incrementada

en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> diariamente, siempre y cuando el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas sea  $\geq 100 \times 10^9/L$  en el Día 1 del siguiente ciclo. La modificación de la dosis para TEMODAL® debe estar basada en la toxicidad de acuerdo a los recuentos nadir de ANC o plaquetas.

**Pacientes Pediátricos con glioma recurrente o progresivo:**

En pacientes de 3 años de edad o mayores, TEMODAL® se administra en una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante 5 días, por ciclo de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, con un incremento de la dosis a 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días en el siguiente ciclo, si no hay toxicidad hematológica.

TEMODAL® cápsulas puede ser administrado independientemente de las comidas, sin embargo, la administración una hora antes de una comida puede ayudar a reducir la náusea. La terapia antiemética puede ser administrada antes o después de la administración de TEMODAL®.

El tratamiento con TEMODAL® puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad por un máximo de 2 años.

6. **ALMACENAMIENTO:** Las cápsulas de 20, 100, 140 y 250 mg deben almacenarse a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.
7. **PRESENTACIÓN: TEMODAL® (Temozolomida):** Caja x 5 sachets de 1 cápsula de 20 mg (Reg. INVIMA 2017M-014897-R2); Caja x 5 sachets de 1 cápsula de 100 mg (Reg. INVIMA 2017M-0000094-R2); Caja x 5 sachets de 1 cápsula de 140 mg (Reg INVIMA 2009M-0009548); Caja x 5 sachets de 1 cápsula de 250 mg (Reg INVIMA 2016M-014875-R2).

---

**8. FECHA DE REVISIÓN DEL DOCUMENTO:** Este documento fue revisado por última vez en marzo de 2021.